

Pratiğimizi etkileyen güncel yaklaşımlar

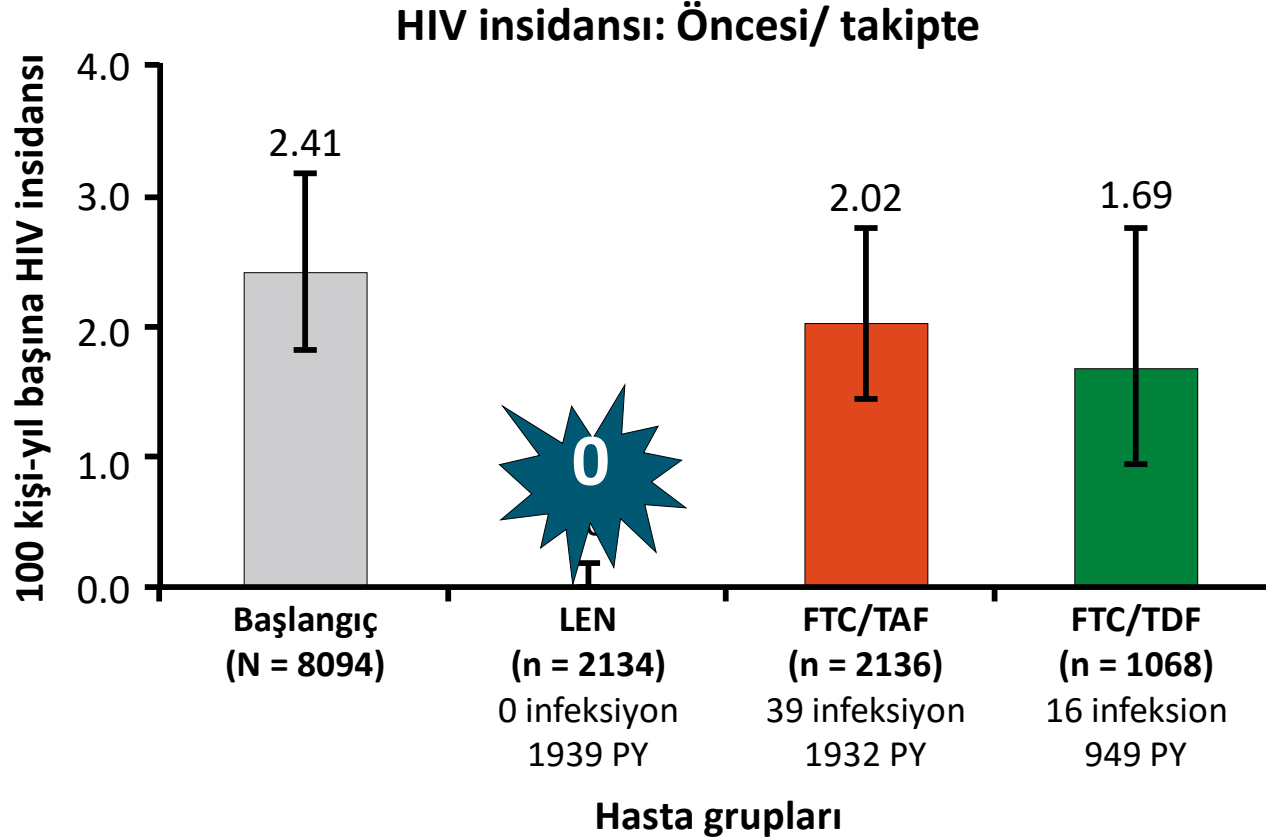
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Selda Sayın Kutlu

Pratiğimizi etkileyen g¼ncel yaklaşımlar

- Temas temas ¼ncesi profilaksi (T¼P)'de lenakapavirin etkinliği
- Temas sonrası profilaksi (TSP)'de doksisiklin kullanımı
- T¼P'de doksisiklin kullanımı
- HIV ile infekte annede emzirme ile ilgili yaklaşım
- Gebelikte biktegravir kullanımı
- Gebelikte T¼P'de uzun etkili kabotegravir kullanımı
- Viremisi baskılanmamış hastalarda kabotegravir-rilpivirin ¼nerisi
- İzole anti-HBc IgG pozitifliğinde dolutegravir + lamivudin kullanımı
- Heterozigot CCR5 koresept¼r mutasyonu olan don¼rden yapılan allojenik hematopoetik k¼k h¼cre nakli sonrası HIV remisyonu

Çalışma başlangıcındaki tüm popülasyonla LEN, F/TAF ve F/TDF gruplarında HIV insidansının karşılaştırılması



- Bazal ortalama yaş 21, %23-56'sı 16-18 yaş, ~%25'inde CYBİ var

Karşılaştırma	HIV insidansı Rate Ratio (%95 GA)*	P değeri
LEN / başlangıç HIV insidansı	0 (0.00-0.04)	<.001
FTC/TAF / başlangıç HIV insidansı	0.84 (0.55-1.28)	.21
LEN / FTC/TDF HIV insidansı	0 (0.00-0.10)	<.001
FTC/TAF / FTC/TDF HIV insidansı	1.20 (0.67-2.14)	--

* Çalışmaya girişte HIV olduğu tespit edilen kişiler analizden hariç tutulmuş

- **LEN kolunda sıfır HIV infeksiyonu**

Takiplerde her koldaki yeni gelişen diğer CYBİ oranları benzer

- **Oral FTC/TAF kolunda HIV insidansı, TÖP başlanmadan önceki oranla benzer ve tedavi uyumu az**

LEN tedavi uyumu ve injeksiyon yeri reaksiyonu (İYR)

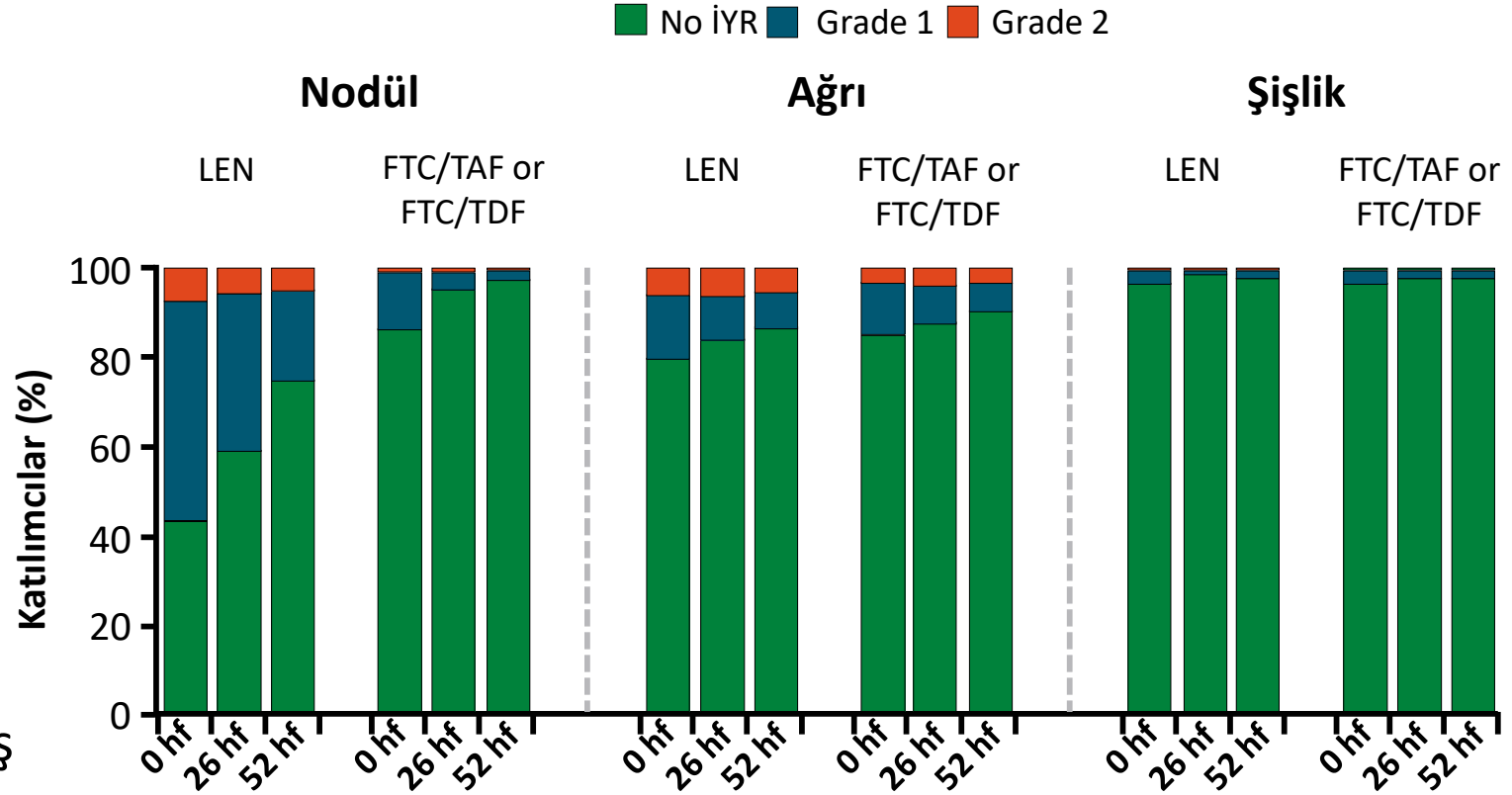
■ İnjesiyon zamanı

- 26. hf'da %91.5 (4545/4967)
- 52. hf'da %92.8 (2025/2181)

■ LEN ve plasebo injeksiyon oranları benzer

■ Oral tabletlere uyum düşük olanlarda, hem FTC/TAF hem de FTC/TDF alan gruplarda TDF-DP konsantrasyonları zamanla azalmış

■ Gebelik yaygın ve gebelik sonuçları genel nüfus için beklenenle benzer.



*LEN n: bazal 2138; 26. hf 1930; 52. hf 862. Plasebo (FTC/TAF + FTC/TDF) n: bazal 3206; 26. hf 2883; 52. hf 1274

- 25.329 injeksiyon arasında 4 (%0,2) katılımcıda injeksiyon yeri reaksiyonu tedavinin kesilmesine yol açmış.

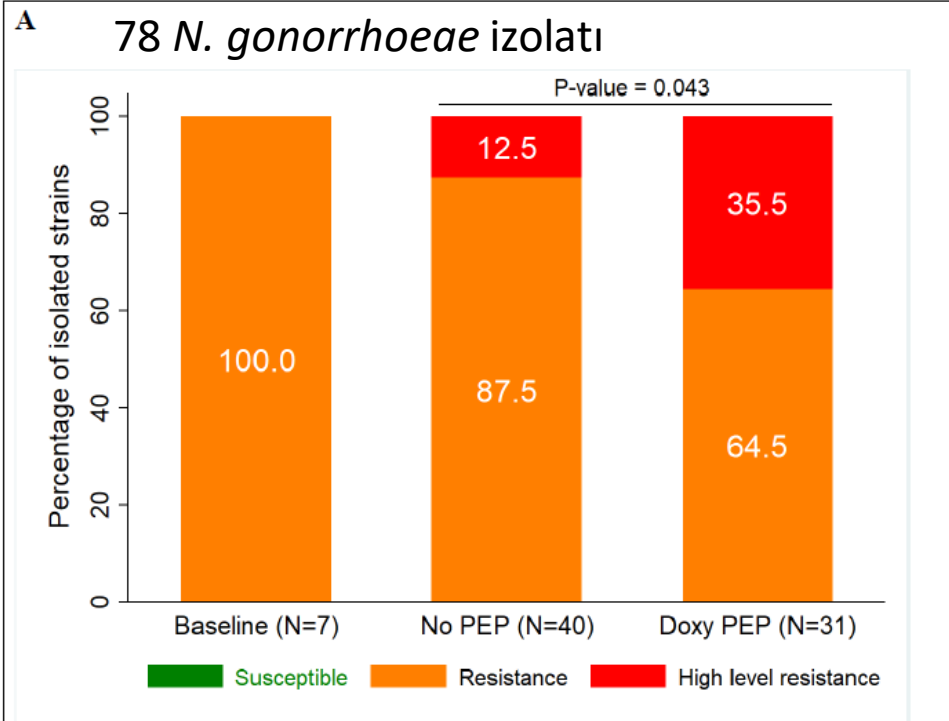
Cinsel temas öncesi ve sonrası doksisisiklin kullanımı

Table 1. Evidence From Randomized Clinical Trials for Doxy-PEP, 2015 to 2023

Study (location, date)	Participating population		STI rate or outcome		Relative risk reduction (95% CI or P)	Absolute risk reduction	Comments
			Doxy-PEP	No doxy-PEP			
IPERGAY* (France, 2015-2016)	232 MSM on HIV PrEP		37.7 per 100 person-years	69.7 per 100 person-years	47%* (15-67)	32 per 100 person-years	Signal toward reduction of gonorrhea incidence at anogenital sites
DoxyPEP (US, 2020-2022)	501 MSM and TGW with bacterial STIs in prior 12 months	PWH (n = 174)	11.8% per quarter	30.5% per quarter	62% (40-76)	18.7% per quarter	Risk reduction seen for all 3 bacterial STIs
		PrEP users (n = 327)	10.7% per quarter	31.9% per quarter	66% (54-76)	21.2% per quarter	
DOXYVAC* (France, 2021-2022)	502 MSM on HIV PrEP with a bacterial STI in prior 12 months		5.6 per 100 person-years	35.4 per 100 person-years	84% (70-92)	30 per 100 person-years	Effect for gonorrhea found to be independent of 4CMenB vaccine
dPEP (Kenya, 2020-2022)	449 cisgender women on PrEP		50 total chlamydia/ gonorrhea infections	59 total chlamydia/ gonorrhea infections	12% (P = .51)	9 total infections at 12 months	Nonefficacy likely due to suboptimal adherence

Üç büyük randomize kontrollü çalışmada, HIV durumundan bağımsız olarak TSP'de 200 mg doksisisiklinin sifiliz ve klamidya infeksiyonlarını %70'ten fazla, gonokokkal infeksiyonları ise yaklaşık %50 oranında azalttığı gösterilmiştir.

Florada ve CYBİ etkenlerinde direnç (DOXVAC)



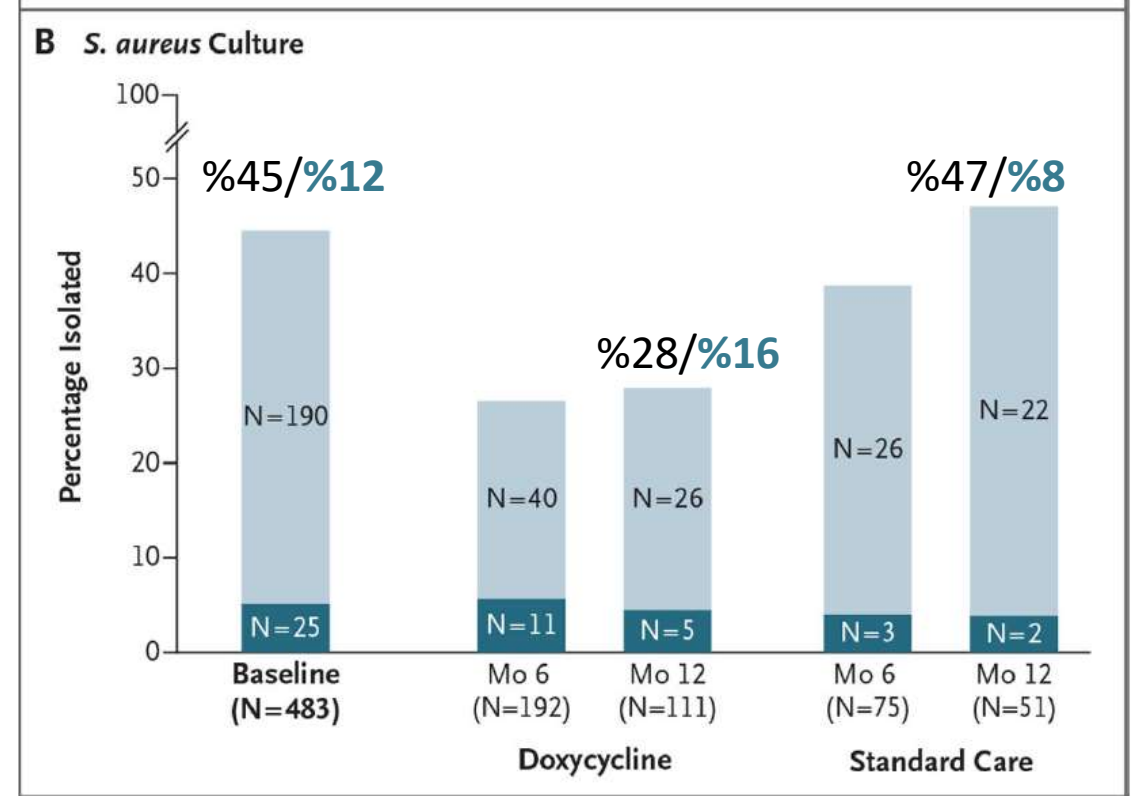
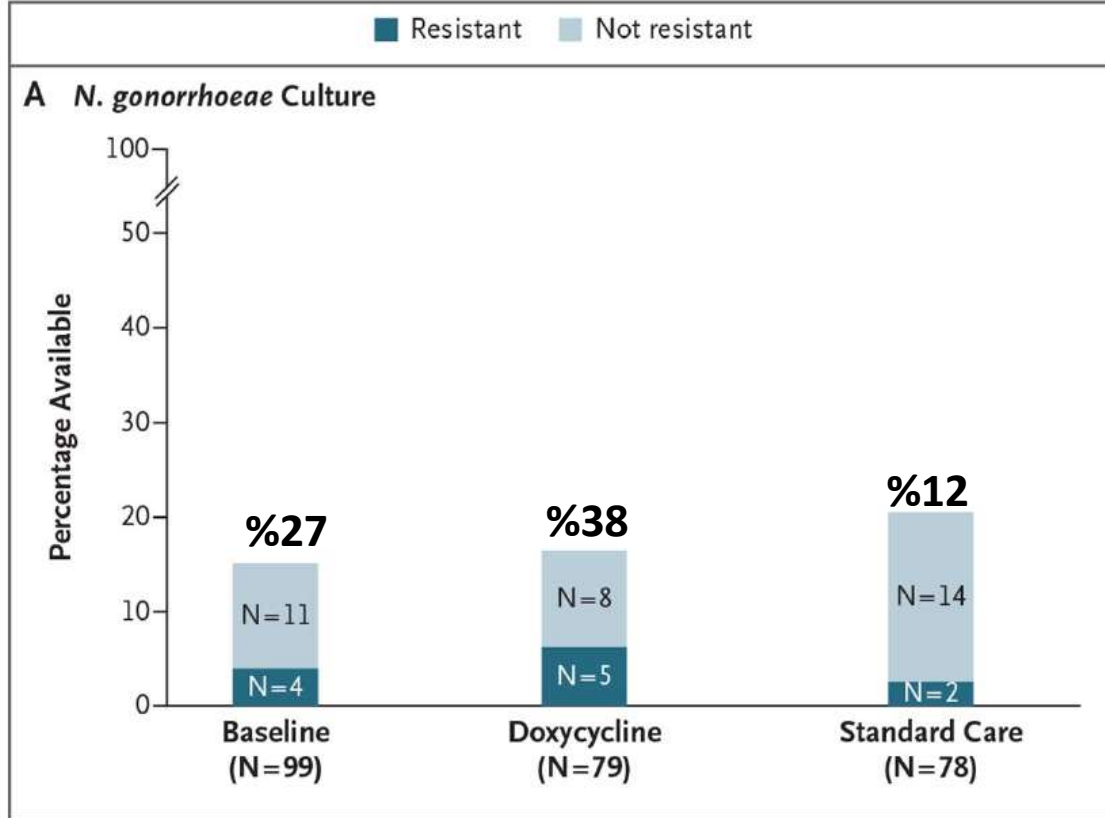
Bazal, doksi TSP alan ve almayan gruplardan elde edilen gonokok izolatların tümü tetrasiklin dirençli

- TSP almayan grupta dört *C. trachomatis* izolatu (hiçbiri doksisisiklin TSP grubunda değil) doku kültüründe tetrasiklin direnci açısından test edilmiş ve direnç yokmuş.
- 126 *C. trachomatis* PCR pozitif sürüntü örneğinin **68** (%54)'i dizilenmiş ve 16S rRNA'da tetrasiklin direnciyle ilişkili bir mutasyon saptanmamış.
- MRSA ve GSBL üreten *E. coli* kolonizasyon oranları çalışma grupları arasında farklılık göstermemiş.

Doksisiklin TSP alan erkeklerle seks yapan erkeklerde *N. gonorrhoeae* izolatlarında antimikrobiyal direnç

- ANRS DOXYVAC çalışmasında elde edilen **78 *N. gonorrhoeae*** izolatında antimikrobiyal direnç çalışılmış.
- Yüksek düzey (>8 mg/L) tetrasiklin direnci doksi-TSP grubunda **%35,5**, diğer TSP almayan grupta **%12,5** ($p = 0,04$).
- **Doksi-TSP** başladıktan sonra azitromisin, siprofloksasin veya seftriaksona dirençli izolatların oranında veya minimum inhibitör antibiyotik konsantrasyonlarının dağılımında gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiş.
- Doksi-TSP grubunda **sefiksim direnci %19,3, diğer grupta %2,5** ($p=0,038$).

Florada ve CYBi etkenlerinde direnç (DOXYPEP)



Luetkemeyer A, et al. CROI 2023; Seattle, WA

Luetkemeyer A, et al. N Engl J Med. 2023; 388(14):1296–306

12 aylık dönemde, doksi TSP grubunda *S. aureus* taşıyıcılığının %14 oranında azaldığı, burunda *S. aureus* bulunan kişilerde tetrasiklin direncinde %8 artış görülmüş. Metisilin direncinde değişiklik olmamış.

CYBi etkenlerinde direnç (IPERGAY)

- 47 katılımcıda 57 örnekte *N. gonorrhoeae* PCR pozitif
- 28 (%49) vakada *N. gonorrhoeae* kültür yapılmış. 28 örneğin sadece 9 (%32)'unda **(8 kişide) pozitif kültür elde edilmiş**
- 2'si TSP grubunda ve 6'sı TSP almayan grupta
- 4 *N. gonorrhoeae* izolatında tetrasiklin direnci ve 3 *N. gonorrhoeae* izolatında orta düzeyde direnç tespit edilmiş.
- TSP almayan gruptaki katılımcılarda izole edilen suşların hepsi dirençli bulunmuş.
- **IPERGAY çalışmasında izole edilen gonokok suşu az**

Bakteriyel cinsel yolla bulaşan infeksiyon önlemede doksisisiklinin temas sonrası profilakside kullanımı

Öneri	Öneri gücü ve kanıt kalitesi
Son 12 ay içinde en az bir bakteriyel CYBI öyküsü olan biseksüel ve erkeklerle seks yapan erkekler ve transseksüel kadınlara oral, vajinal veya anal seksten sonraki 72 saat içinde bir kez 200 mg doksisisiklin kullanmanın yararları ve zararları hakkında danışmanlık yapılarak, birey ile birlikte alınan kararlar doksisisiklin TSP önerilir. Doksi TSP'ye olan ihtiyaç her 3-6 ayda bir değerlendirilmelidir.	Danışmanlık yapılması ve doksi TSP sunulması yönündeki güçlü öneriyi destekleyen yüksek kaliteli kanıtlar bulunmaktadır.
Doksi TSP'in heteroseksüel kadın ve erkekler ve transseksüel erkeklerde kullanımı konusunda herhangi bir öneride bulunulamaz.	Doksi TSP kullanımının yarar ve zararları arasındaki dengeyi değerlendirmek için yeterli kanıt yoktur.

Temas sonrası profilakside doksisisiklin kullanımı

Cinsel ilişkiden sonraki 24-72 saat içinde 200 mg doksisisiklin profilaksisi, mikrobiyota ve CYBİ etkenlerinin direnci üzerindeki bilinmeyen uzun dönem etkiler göz önünde bulundurularak **erkeklerle seks yapan erkeklerde** bakteriyel CYBİ'leri önlemede etkili olduğu kanıtlanmıştır. Tekrarlayan CYBİ'leri olan kişilere vaka bazında önerilebilir.

OPEN

Trends in Sexually Transmitted Infections Associated with the Doxycycline

Post-Exposure Prophylaxis Guidelines in San Francisco

Andy Liu, BS, Jiayuan Hao, MS, Trevor A. Pickering, PhD, and Jeffrey D. Klausner, MD, MPH

- San Francisco Halk Sağlığı Departmanı, Ekim 2023'te CDC'nin doksi-TSP ile ilgili taslak yönergelerinin yayınlanmasından önce, **Ekim 2022'de ilk kılavuzu yayınlamış.**

Figure 1. Number of male rectal chlamydia cases per month before and after the doxycycline post-exposure prophylaxis guidance

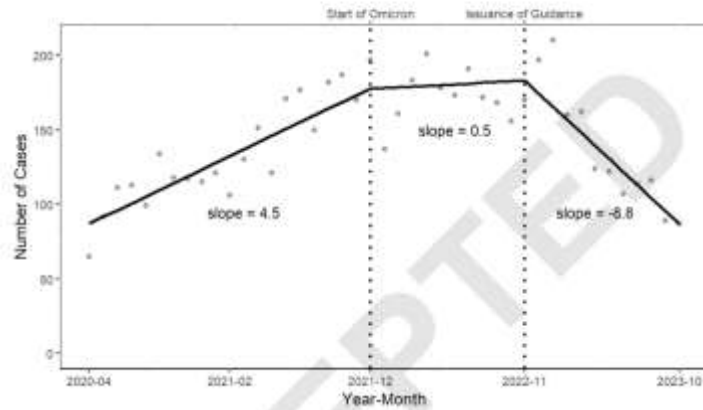


Figure 2. Number of male rectal gonorrhea cases per month before and after the doxycycline post-exposure prophylaxis guidance

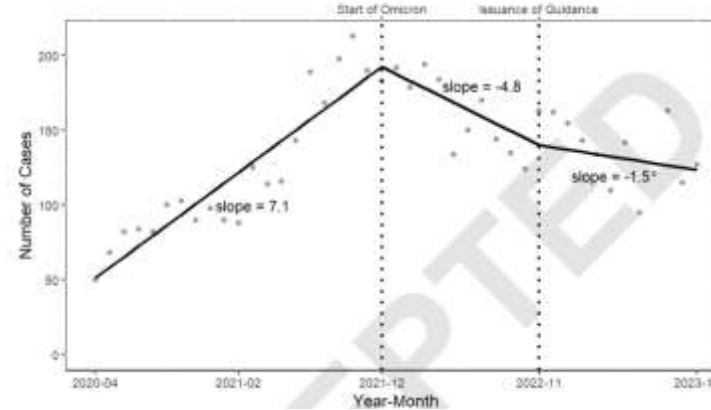
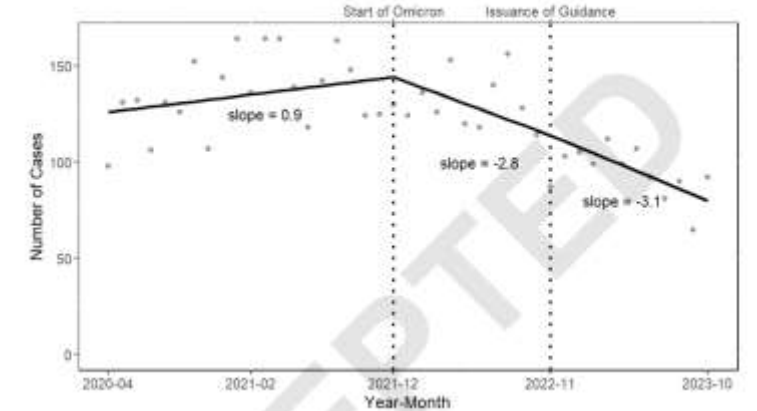


Figure 3. Number of adult male syphilis cases per month before and after the doxycycline post-exposure prophylaxis guidance



San Francisco'da doksi-TSP kılavuzu erkeklerde rektal klamidya, rektal gonore ve sifiliz oranlarında azalma ile ilişkilendirilmiştir.

High tetracycline resistance percentages in *Neisseria gonorrhoeae* in Europe: is doxycycline post-exposure prophylaxis unlikely to reduce the incident gonorrhoea cases?

Magnus Unemo,^{a,b,*} Michelle J. Cole,^c Csaba Kodmon,^d Michaela Day,^c and Susanne Jacobsson,^a the European Gonococcal Tetracycline-Resistance Study Group

In conclusion, the high gonococcal tetracycline resistance in Europe questions the impact of doxycycline-PEP against gonorrhoea in Europe. Although a reduction in gonorrhoea may be observed in countries with lower resistance percentages and more low-level resistance (based on tetracycline MICs), doxycycline-PEP could subsequently rapidly select for gonococcal strains with tetracycline resistance (low-level and high-level) and also multidrug-resistance. Many long-term effects on STI prevalence, microbiomes, and selection of antimicrobial resistance in STIs, non-STI pathogens, and commensals, also remain unknown.^{3,6} Nevertheless, doxycycline-PEP is

The Lancet Regional
Health - Europe
2024;38: 100871

Published Online 13
February 2024

Selection of *Neisseria gonorrhoeae* ceftriaxone resistance using doxycycline post-exposure prophylaxis

Overall, these data add weight to the concerns raised by Vanbaelen and colleagues⁴ and show that *N gonorrhoeae* strains with decreased susceptibility or resistance to ceftriaxone typically exhibit dual resistance to tetracyclines. Hence, there is a risk that increased use of doxy-PEP will select for dual resistant strains and increased ceftriaxone resistance.

Ancak henüz bilinmeyenler...

- Doksi-TÖP ile ilgili çalışmalar az
- Heteroseksüel erkekler gibi henüz klinik çalışmalarda incelenmemiş popülasyonlarda doksi-TSP kullanımının nasıl önerileceği
- CYBİ taraması için en uygun aralıkların ne olduğu
- TSP için haftada veya ayda maksimum doksisiklin kullanım sayısı
- Doksi-TSP kullanırken CYBİ gelişen kişilerin temaslılarının nasıl yönetileceği
- Var olan sürveyans sistemlerin *C. trachomatis* ve *T. pallidum*'da ortaya çıkan direnç olasılığını izlemek için kullanılıp kullanılamayacağı
- CYBİ etkenleri için moleküler direnç testinin rolü
- **Uzun süreli kullanımda direnç gelişimi ve mikrobiyomda meydana gelen değişiklikler**

Gebelikte biktegravir kullanımı

Gebelikte biktegravir kullanımı

- Hayvan çalışmalarında Biktegravir (BIC)'in teratojenik etkisi görülmemiştir.

Biktarvy (biktegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide) [package insert]. Food and Drug Administration
Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/210251s015lbl.pdf.

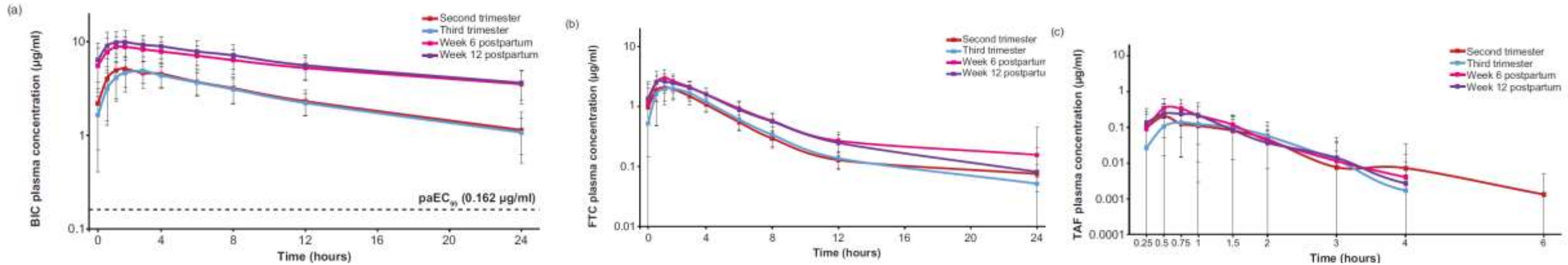
- 31 Ocak 2023 itibarıyla Antiretroviral Gebelik Kaydı'na bildirilen birinci trimesterde BIC alan vakalar arasında doğum kusurlarının sıklığı %4,32 (324 canlı doğumdan 14'ü; %95 GA, 2,38–7,14)
- BIC ile doğum kusurlarında bir artış gözlemlenmemiştir.

Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee.

Antiretroviral Pregnancy Registry international interim report for 1 January 1989–31 January Morrisville, NC: Registry Coordinating Center; 2023. Available at: <https://www.apregistry.com>

HIV'li virolojik olarak baskılanmış gebe kadınlarda BIC/F/TAF farmakokinetiği, güvenliği ve etkinliği

- Virolojik baskılanmış 33 gebeye ikinci veya üçüncü trimesterden doğumdan 16 haftaya kadar B/F/TAF (50/200/25 mg) verilmiş.



- BIC, FTC ve TAF'a maruziyetler gebelik sırasında doğum sonrasına göre daha düşük, ancak etkin BIC konsantrasyonlarının üzerinde bulunmuş.
- Virolojik başarısızlık veya direnç görülmemiş, istenmeyen olaylar nedeniyle tedaviyi bırakan ve perinatal bulaşma olmamış.

DHHS Önerileri: Gebelikte ART başlanması

Klavuz durumu	NRTI	INSTI	PI	NNRTI
Önerilen	3TC/ABC* FTC/TDF (veya 3TC + TDF) FTC/TAF (veya 3TC + TAF)	DTG	DRV/RTV [†]	
Alternatif	3TC/ZDV	RAL [†] BIC	ATV/RTV	EFV RPV (PO) [‡]
Öneri için yeterli veri yok				DOR
Önerilmez		EVG/COBI CAB	ATV/COBI DRV/COBI LPV/RTV [†]	ETR NVP RPV (IM)

*Sadece HLA-B*5701 negatif

[†]Gebelikte günde iki kez kullanılmalıdır. DRV/r, yalnızca belirli durumlarda (örn. CAB-LA'ya maruz kalma) başlangıç tedavisi için tercih edilir. LPV/r bazı durumlarda önerilir (Naif gebe olmayanlarda artık önerilmemektedir).

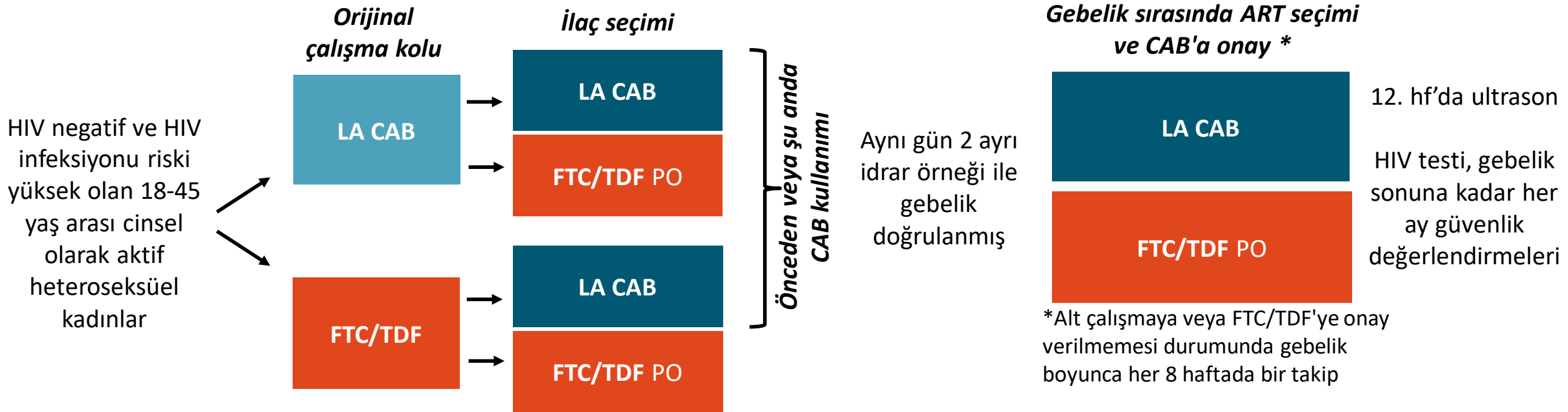
[‡]Sadece tedavi öncesi HIV-1 RNA $\leq 100,000$ k/mL ve CD4+ hücre sayısı ≥ 200 hücre/mm³.

DHHS Perinatal Guidelines. Ocak 2024.

Gebelikte temas öncesi profilakside uzun etkili kabotegravir kullanımı

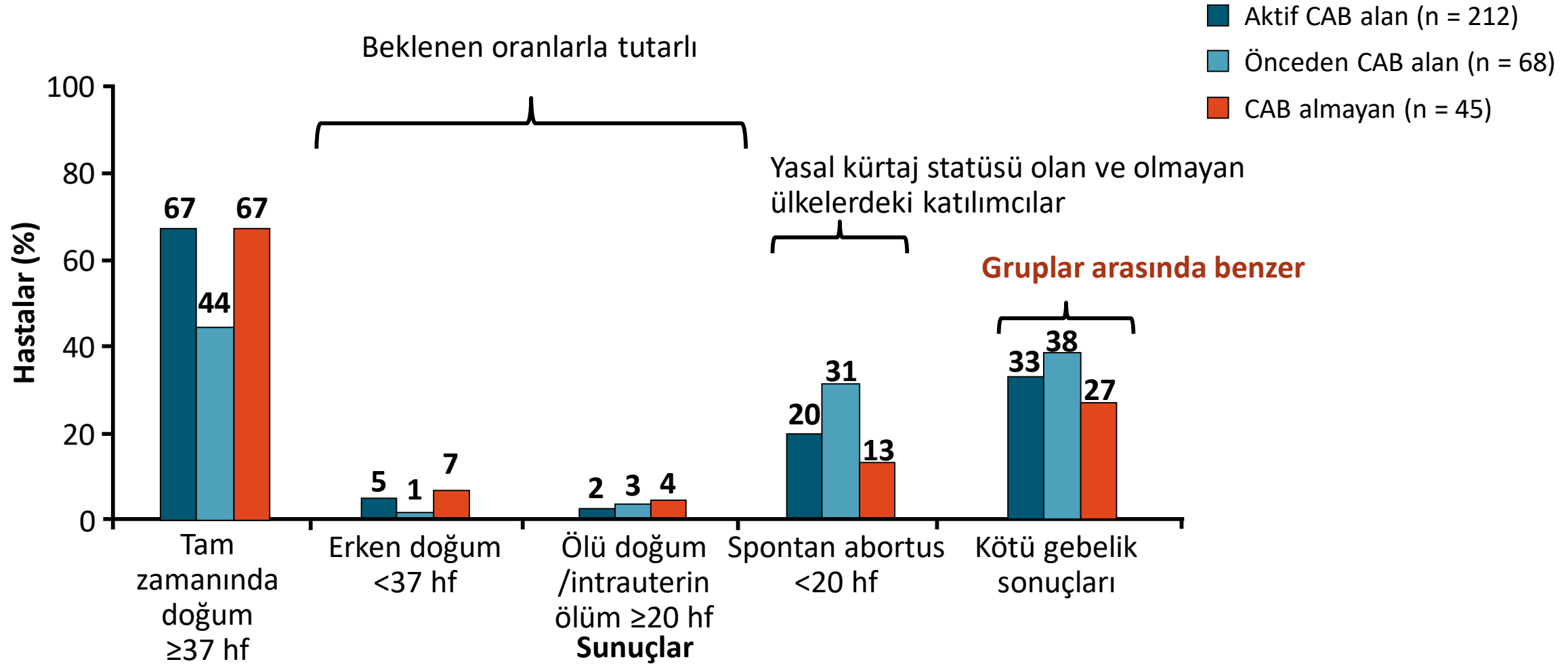
HPTN 084 açık- etiketli çalışma: Gebelikte TÖP'de LA CAB'ın güvenliğinin değerlendirilmesi

- Uluslararası, randomize, çift kör faz III alışmasında, gebe bireylerde 2022'den itibaren LA CAB veya FTC/TDF değerlendirilmiş.



- Primer sonuçlar: gebelik insidansı, maternal AE insidansı, gebelik sonuçları

HPTN 084 OLE: Gebelikte CAB kullanım sonuçları



HPTN 084 OLE: CAB kullanımına göre infant sonuçları

Sonuçlar	Aktif CAB alan	Önceden CAB alan	CAB almayan
Canlı infant, n	157	31	35
Doğumda ortalama gebelik yaşı, hafta (IQR)	39 (37-40)	38 (36-40)	37 (37-39)
Medyan doğum ağırlığı, kg (IQR)	3 (3-3)	3 (3-4)	3 (3-4)
Gebelik yaşına göre büyüklük, n (%)			
▪ Küçük	17 (10)	2 (6)	3 (9)
▪ Uygun	104 (66)	15 (48)	15 (43)
▪ Büyük	21 (13)	10 (32)	9 (26)
▪ Veri yok	15 (10)	4 (13)	8 (23)
28 günde neonatal ölüm, n	4	0	0

- Infant büyümesi gruplar arasında benzer
- Araştırmacılar, tüm yenidoğan ölümlerinin TÖP ile ilişkili olmadığını düşünmüş ve **%2,5'lik** prevalans oranı, bu popülasyonda daha önce bildirilen %1-4 oranlar benzer bulunmuş.

TÖP için LA CAB kullanılması, anne, gebelik ve bebek sonuçları, toplumda beklenen oranlarla benzer bulunmuş.

Delany-Moretlwe S, et al. AIDS 2024. Abstr SY2503.

Viremisi bakılanmamış hastalarda uzun etkili kabotegravir + rilpivirin kullanımı

En az 3 ay boyunca oral ART rejiminde RNA düzeyleri <50 kopya/mL olan, tedavi başarısızlığı öyküsü olmayan ve bilinen veya şüphelenilen kabotegravir ve/veya rilpivirin direnci olmayan gebe olmayan yetişkinler için onaylanmıştır.

Kılavuzlarda birinci basamak antiretroviral tedavide önerilen tedaviler

DHHS ¹	IAS-USA ²	EACS ³	BHIVA ⁴	WHO ⁵
BIC/FTC/TAF	BIC/FTC/TAF	BIC/FTC/TAF	BIC/FTC/TAF	
DTG + XTC/TXF	DTG + XTC/TXF	DTG + XTC/TXF	DTG + XTC/TXF	DTG + XTC/TDF
DTG/3TC/ABC*		DTC/3TC/ABC*	DTG/3TC/ABC*†	
DTG/3TC‡	DTG/3TC‡	DTG/3TC‡	DTG/3TC‡	
DRV/b +TXF+XTC&		RAL + XTC/TXF		
		DOR/3TC/TDF veya DOR + XTC/TXF		

*If HLA-B*5701 negatif, HBV yok.

† Tahmini 10 yıllık KVH riski <%10 ise

‡ HIV-1 RNA ≤500.000 k/mL ise, HBV yok, genotip sonuçları mevcut ve EACS'da TÖP başarısız olanlarda önerilmez.

&TÖP olarak CAB-LA kullanım geçmişi olan kişiler için, ART'ye başlamadan önce INSTI genotiple direnç testi yapılmalıdır. Genotip test sonuçlarından önce tedaviye başlanırsa, DRV'li rejim önerilir

1. DHHS. clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines. September 2022.

2. Gandhi. JAMA. 2023;329:63. 3. EACS Guidelines. eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/. v.11.1. October 2022.

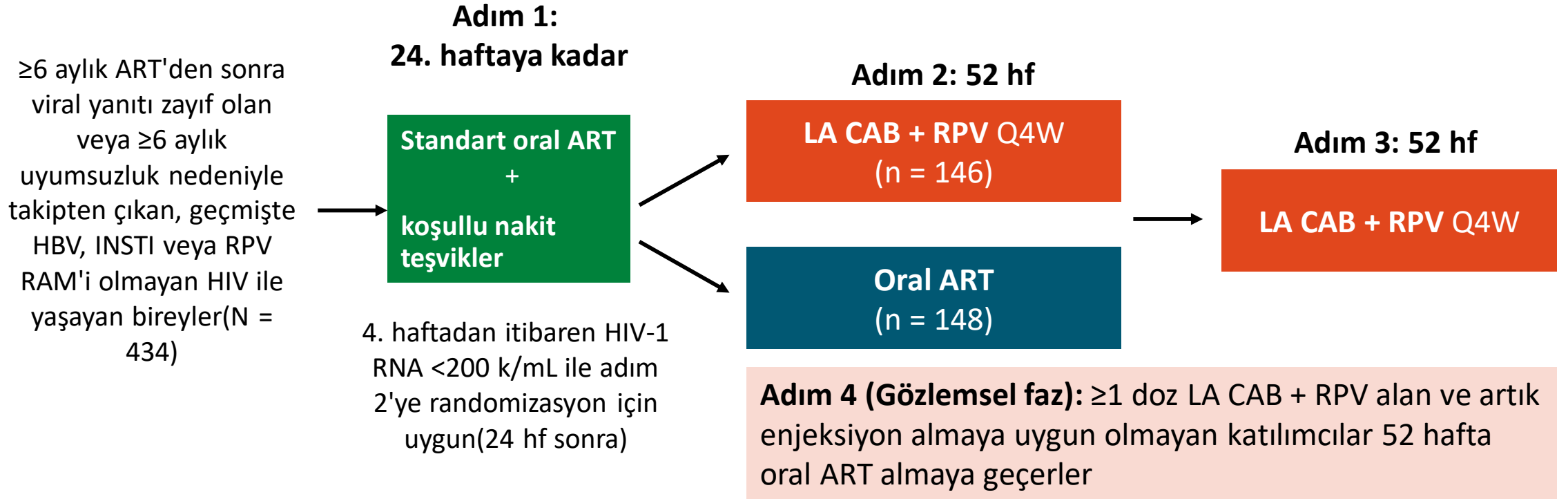
4. BHIVA Guidelines. bhiva.org/HIV-1-treatment-guidelines. 2022. 5. WHO HIV Guidelines. who.int/publications/i/item/9789240031593. July 2021.

TXF: tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate

XTC: emtricitabine or lamivudine

ACTG A5359 LATITUDE: Oral ART alımında zorlanan hastalarda uzun etkili ART kullanımı

- Prospektif, randomize, açık etiketli, faz III çalışması



- **61/434 (%14) katılımcıda damar içi ilaç kullanım öyküsü var**
- LA CAB + RPV alan **24/146 (17%) katılımcının bazal HIV-1 RNA >200 k/mL**

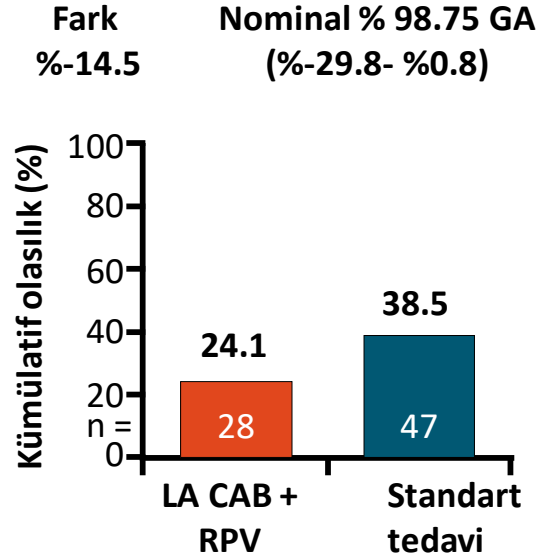
ACTG A5359 LATITUDE: Sonuçlar

Primer sonuçlar

Tedavi başarısızlığı, 2. adımda doğrulanan en erken virolojik başarısızlık veya kesilme olarak tanımlanır

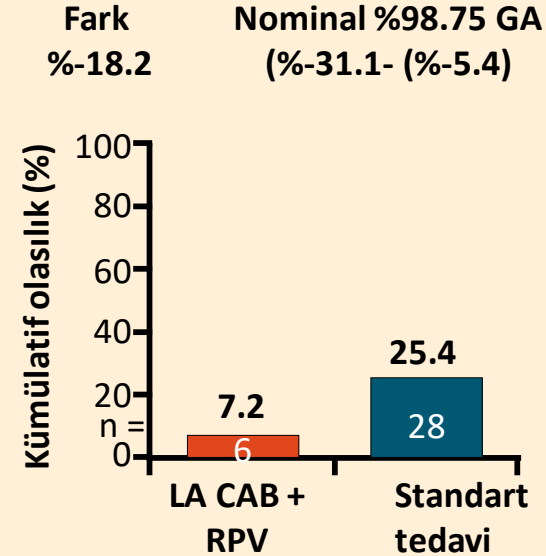
Veri ve güvenlik izleme kurulu, sekonder sonlanımlarda LA CAB + RPV'nin üstün etkinliği nedeniyle çalışmayı erken sonlandırmış

Tedavi başarısızlığı

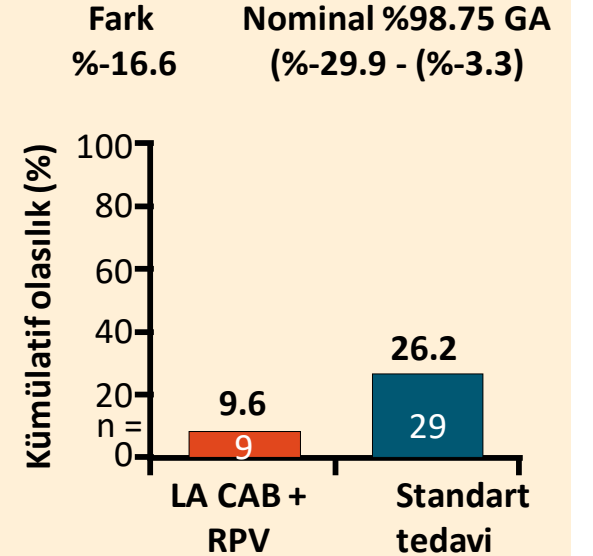


Sekonder sonuçlar

Virolojik başarısızlık



Tedavi-ilişkili başarısızlık



24. haftadan sonra 1 ek virolojik başarısızlık sekonder sonlanım noktasına dahil edilmiş, ancak primer sonlanım noktasına dahil edilmemiş.

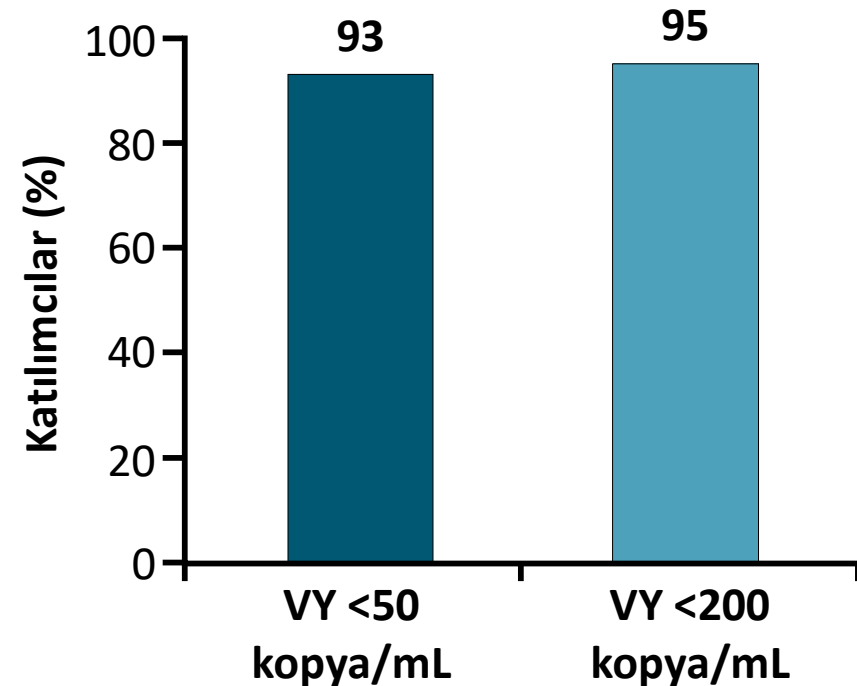
Virolojik baskılanmamış HIV ile yaşayan bireylerde CAB + RPV kullanımı

- Viremisi olan 57 kişinin ; viral yük ortalama \log_{10} 4.21 (SD, 1.30)
 - 54'ünde viral baskılanma ([ortalama 33 gün, IQR, 28-56 gün)
 - Birinde HIV RNA seviyesinde beklenen 2- \log_{10} azalma
 - İkisinde erken virolojik başarısızlık [Gandi MD et al. Ann Intern Med 2023; 176\(7\): 969–974](#)
- Başlangıçta $VY \geq 50$ k/mL olan ART deneyimli 229 kişinin ortalama 6,1. ayında %94'ü $VY < 200$ k/mL ve %75'i $VY < 50$ k/mL
- **Başlangıçta $VY \geq 200$ kopya/mL olan 93 kişinin %90'ı $VY < 200$ ve %74'ü $VY < 50$ k/mL** [Hsu RK, et al. Open Forum Infect Dis 2023;10\(suppl 2\):ofad500.059](#)
- Bir modelleme çalışması, oral ART alamayan HIV viremisi olan kişilerde CAB-RPV'nin faydalarının, HIV ilişkili ileri düzey immünosupresyonu olan kişilerde en fazla olduğunu öngörülmüştür [Chen W, et al. Open Forum Infect Dis 2023;10\(8\):ofad390](#)

Ward 86: Başlangıçta virolojik baskılanması olmayan kişilerde uzun etkili CAB + RPV kullanımı

- HIV ile yaşayan ve CAB veya RPV direnci olmayan, başlangıç HIV-1 RNA seviyesi ≥ 50 kopya/mL olan ve ≥ 56 hafta tedavi gören LA CAB + RPV alan kişilerin retrospektif kohort çalışması (n = 59)
- Tüm baskılanmamış katılımcılar klinik protokolüne göre LA CAB + RPV Q4W
 - 3-6 aylık viral baskılamadan sonra Q8W dozaj seçeneği
- Yoğun takip ve destek hizmetleri
- %44'ü istikrarsız konut, %9'u evsiz
- %61'i met/kokain, %10'u opioid kullanımı

LA CAB + RPV + alternatif ART'de viral baskılama 48. haftada (n = 59)



HIV-1 RNA, kopya/mL

■ 50 to <200	3 (5.1)
■ 200 to <1000	5 (8.5)
■ 1000 to <10,000	10 (16.9)
■ 10,000 to <100,000	22 (37.3)
■ $\geq 100,000$	19 (32.2)

LA CAB + RPV için güncellenen IAS-USA önerileri, 1 Mart 2024

- Oral ART alamama nedeniyle başka hiçbir tedavi seçeneğinin etkili olmadığı durumlarda yakın takip yapılarak, aşağıdaki kriterleri karşılayan **viremili hastalarda** LA CAB + RPV önerilebilir (Alla):
 - Kapsamlı çabalara ve klinik desteğe rağmen **oral ART'yi sürekli olarak alamama**
 - **HIV hastalığının ilerlemesi açısından yüksek risk bulunması** (CD4 hücre sayısı <200/ μ L veya AIDS'i tanımlayan hastalık öyküsü)
 - **Virusün hem CAB hem de RPV'e duyarlı olması**
- Uygun durumlarda hastalara madde kullanımı ve/veya ruhsal hastalık tedavisi için de yönlendirme yapılmalıdır.

HIV ile yaşayan bireyin emzirmesi

- Herhangi bir koruyucu önlem alınmadan, anneden emzirilen bebeklere HIV bulaş riski %25-40 (gebelikten emzirmenin kesilmesine kadar), sadece emzirme döneminde ise HIV bulaş riski %10-16

De Cock KM, et al. JAMA 2000;283(9):1175–82

Nduati R, et al. JAMA 2000;283(9):1167-74.

- Annenin antiretroviral tedavisi (ART), Sahra altı Afrika bölgelerinde bebeklerde HIV bulaşı %0,5'e kadar düşürebilmekte

Fowler MG, et al. N Engl J Med 2016;375(18):1726–37

- Emzirme döneminde viral yükün saptanamaması perinatal bulaşma riskini büyük oranda azaltmakta; ancak anne sütü ile plazma arasındaki HIV dinamikleri ve viral yük farklılıkları nedeniyle bu olasılığı tamamen ortadan kaldırmamaktadır.

Waite C, et al. *Lancet HIV* 2018; 5: e531–36.

Malaba TR, et al. *Lancet HIV* 2022;9:e534–43

Kadınların ART kullanmayanlarda anne sütü yoluyla HIV bulaşma riskini artıran faktörler

- Tespit edilebilir HIV viral yükü
- İlerlemiş maternal HIV hastalığı
- Daha uzun süreli emzirme
- Meme ve meme ucunda infeksiyonu/inflamasyonu
- Bebeğe ağız veya bağırsak infeksiyonu/iltihabı
- Karma beslenme, özellikle 2 aylıktan küçük bebeklere verilen katı gıda ile besleme

Emzirme süresince annenin ART almasının bebeğin nevirapin profilaksisine karşı etkinliği ve güvenliği (PROMISE çalışması)

- Haziran 2011-Ekim 2014 arasında 2431 anne-bebek
- Kadınların %97'si DSÖ klinik evre I, medyan CD4 sayısı 686 hücre/mm³
- **Ortalama emzirme süresi 16 ay**

Age	Maternal ART	Infant NVP Prophylaxis	Overall
Probability of HIV-1 Infection % (95% Confidence Interval)			
<i>Primary analysis (Follow-up time is censored per planned analysis specifications)^a</i>			
6 months	0.3% (0.1-0.8%)	0.3% (0.1-0.8%)	0.3% (0.1-0.6%)
9 months	0.6% (0.3%-1.3%)	0.3% (0.1-0.9%)	0.5% (0.2-0.8%)
12 months	0.7% (0.3-1.4%)	0.6% (0.3-1.3%)	0.6% (0.4-1.1%)
18 months	0.7% (0.3-1.4%)	0.9% (0.4-2.3%)	0.8% (0.4-1.5%)

Hem mART hem de iNVP profilaksi stratejileri güvenli ve emzirme sırasında HIV-1 bulaşması çok düşük (100.000 emzirmede HIV bulaşması insidans oranı 0,053)

No HIV Transmission From Virally Suppressed Mothers During Breastfeeding in Rural Tanzania

- 218 gebelik ve 228 bebek (10 ikiz) doğuran 214 kadın
- Doğum sırasındaki ortalama yaş 33 ve ART ortalama süre 23 ay
- **Medyan emzirme süresi 52 hafta**
- Emzirme döneminde, %91 (199/218)'inde viral yük <1000 k/ml ve **%75 (164/218)'inde <100 k/ml**
- **2/186 (%1) bebek postpartum dönemde HIV infekte olmuş.**
 - ✓ Doğumdan 5 hafta sonra viral yükü 144.111 k/mL olan bir anneden doğan 1 bebek ve doğumdan 6 hafta sonra tespit edilemeyen viral yükü olan ancak emzirme sırasında kısa bir süre ART'ye ara veren bir anneden doğan 1 bebek

Virolojik baskılanmış anneden emzirme ile bebeğe HIV bulaşı yok

A counseling and monitoring approach for supporting breastfeeding women living with HIV in Botswana

- Tshilo Dikotla çalışması (NCT03088410)'nda, emzirmeyi isteyen 16-36 haftalık gebe olan **247 HIV ile infekte gebe** dahil edilerek emzirme süresince takip edilmiş.
- Kadınlar tenofovir/emtrisitabin + dolutegravir veya efavirenz başlanmış.
- Bebekler 4 hafta boyunca zidovudin veya nevirapin ile profilaksi almış
- **Medyan emzirme süresi 24,7 hafta**
- Emzirme sırasında takiplerde 19 (%7,7) kişide viremi görülmüş. Bunlardan 12'si, güvenli beslenme uygulamaları hakkında danışmanlık aldıktan sonra emzirmeyi bırakıp sadece mamayla beslemeye geçmiş.
- **Emzirme sırasında hiçbir bebeğe HIV bulaşı olmamış**

Emzirme DHHS, 2023

- HIV infekte anneler, bebek beslenmesi hakkında ortak karar almayı desteklemek için kanıta dayalı, hasta merkezli danışmanlık almalıdır (AIII).
- **Gebelik ve doğum sonrası dönemde ART ile viral baskılanmanın sağlanması ve sürdürülmesi, emzirme yoluyla bulaşma riskini %1'in altına düşürür, ancak sifıra düşürmez (AI).**
- HIV ile yaşayan birey ART kullanmıyor ve/veya bireyin gebelik sırasında (en azından üçüncü trimester boyunca) ve doğum sırasında viral yükü baskılanmış ise mama veya pastörize donör insan sütüyle beslenme önerilir (AI).
- ART kullanan ve sürekli baskılanmış viral yükü olan ve emzirmeyi seçen HIV'li bireyler bu kararda desteklenmelidir (AIII).
- Mama ile beslemeyi seçen HIV'li bireyler bu kararda desteklenmelidir (AIII).
- Çocuk Koruma Hizmetleri veya benzeri kuruluşlarla etkileşime geçmek, HIV'li bir bireyin bebek besleme tercihlerine uygun bir yol değildir (AIII).

Emzirme EACS, 2023

- Emzirme rutin olarak önerilmez.
- Annenin HIV viral yükünün sürekli baskılanmış ve bulaşma riskinin çok düşük olduğu durumlarda, doğumdan sonra bebeğin beslenmesi konusundaki kararı, uygun şekilde bilgilendirme yapıldıktan sonra, anne ile hekimin birlikte vermesi önerilmektedir.
- **Bazı ülkelerde, emzirme süresince bebeğe TÖP verilmektedir. Diğerlerinde, sadece normal doğum sonrası profilaksi önerilir.**
- Emzirme sırasında annede viremi tespit edilirse, alternatif beslenme seçeneklerine geçilmeli, emzirme kesilmeli ve bebek için TSP düşünülmelidir. TSP için en son olası temastan geçen süre göz önünde bulundurulmalıdır.
- **Mastit döneminde mama ile beslenmelidir. Özellikle 6 aylıktan küçük bebeklerde karma beslenme (yani emzirme ve katı gıdalar) potansiyel olarak HIV bulaşma riskini artırır ve bundan kaçınılmalıdır.**

HIV/AIDS Tanı İzleme ve Tedavi El Kitabı, 2024

- Viral yükü baskılanmış, ART'ye uyumu tam olan kadınlar, hekimin yakın izlemi ve denetimi koşuluyla bebeklerini emzirmeye karar verebilirler.
 - Anne, ART'ye uyumu açısından yakından izlenmelidir.
 - Yenidoğana antiretroviral profilaksi başlanmalıdır
 - **Annenin viral yük ölçümleri 1-2 ayda bir tekrarlanmalı** ve viral yükün saptanabilir olması halinde alternatif beslenme yöntemlerine geçilmelidir.
 - Annede mastit saptanması durumunda alternatif beslenme yöntemlerine geçilmelidir.
 - **Emzirme ile bulaş riski çok düşüktür, ancak sıfır değildir ve emzirme süresi uzadıkça bu risk artar. Bu nedenle, emzirmenin en geç altıncı ayda kesilmesi önerilir.**
 - Alternatif beslenme seçenekleri arasında hazır mama ve donör anne sütü sayılabilir.
 - Anne sütü ve ek gıdanın eşzamanlı verildiği karışık beslenmeden kaçınılmalıdır.

Faz III/IIIb çalışmalarında izole anti-HBc reaktif olan HIV ile yaşayan bireylerde DTG/3TC kullanımı

Çalışma	Izole anti-HBc (n=76)	alışma popülasyonu	Tasarım	Tedavi	Analiz (Hf)
GEMINI-1/ GEMINI-2	46	ART-naif hasta HIV-1 RNA 1000-500,000 k/mL	Randomize, ift-kör, noninferiority faz III alışmaları	DTG + 3TC / DTG + FTC/TDF	48, 96, 144
STAT	5	ART-naif hastalar	Tek kollu alışma (DTG/3TC tanıdan ≤14 gün sonra başladı, bazal laboratuvar sonuçları yok)	DTG/3TC	48
TANGO SALSA	13 12	Virolojik baskılanmış hastalara (>6 ay süre HIV-1 RNA <50 k/mL)	Randomize, açık etiketli, paralel-grup, noninferiority faz III alışmaları	DTG/3TC'e değişim / vs aldığı ART'ye devam	48, 96, 144, 196

- Çalışmalarda katılımcıların demografik ve başlangıç özellikleri, tedavi grupları arasında genel olarak benzer
- Çalışmalarda HBV aşısı hakkında proaktif olarak veri toplanmamış.

İzole anti-HBc reaktif HIV ile yaşayan bireylerde DTG/3TC: Güvenlik

Karaciğer biyoimyasal testlerde hızlı yükselmeleri, n (%)	GEMINI-1/-2		STAT	TANGO/SALSA	
	DTG + 3TC (n = 23)	DTG + TDF/FTC (n = 23)	DTG/3TC (n = 5)	DTG/3TC (n = 16)	CAR (n = 9)
Grade 1	6 (26)	4 (17)	0	2 (13)	1 (11)
Grade 2	2 (9)	2 (9)	0	1 (6)	1 (11)
Grade 3	0	1 (4)	0	0	0
▪ Serum/plazma AST yükselmesi	0	1 (4)	0	0	0
Grade 4	2 (9)	0	0	0	0
▪ Serum/plazma AST yükselmesi	2 (9)	0	0	0	0
▪ Serum/plazma ALT yükselmesi	1 (4)	0	0	0	0

- **Hiçbir çalışmada HBV reaktivasyonu rapor edilmemiş.**
- HIV-1 RNA <40-50 k/mL veya tespit edilemeyen olan katılımcıların oranları genel olarak yüksek ve tüm çalışmalarda tedavi grupları arasında benzermiş.

Heterozigot (CCR5 WT/ Δ 32) allojenik hematopoetik kök hücre nakli sonrası HIV remisyonu

- 1964 yılında doğan beyaz erkek, 2009 yılında HIV tanısı
 - 2014'te alınan viremik plazma örneği CCR5 WT/ Δ 32 tropizmini göstermiş
 - Nisan 2015 yılına kadar ART almamış \rightarrow RAL/ABC/3TC başlanmış
- Nisan 2015'de AML tanısı \rightarrow Ekim 2015'de allojenik HKHN
 - **HLA-tam uyumlu donör, CCR5 WT/ Δ 32**
 - Tam donör kimerizmi <1 ay
- 2018'de ART kesilmiş; **5,5 yıldır HIV remisyonda**
- Fonksiyonel viral koreseptörlere rağmen etkili rezervuar azaltımları, kalıcı remisyon ve potansiyel tedavi mümkün olabilir.
- Allojenik HKHT sonrası HIV'e spesifik antikor ve T hücre bağışıklığının azalması, devam eden HIV antijenine maruz kalmanın olmadığını düşündürmektedir.
- Alloreaktivite HIV rezervuarının azaltılmasına önemli katkıda bulunduğu düşünülmüş.

Sonuç olarak; Pratiğimizi etkileyen g¼ncel yaklaşımlar

- **TÖP'de lenakapavirin etkinliği**
- **TSP'de doksisisiklin kullanımı**
- TÖP'de doksisisiklin kullanımı
- **Y¼ksek gelirli¼lkelerde HIV ile infekte annede emzirme ile ilgili yaklaşım**
- **Gebelikte alternatif tedavi olarak biktegravir önerisi**
- **Gebelikte TÖP'de uzun etkili kabotegravir'in güvenlik verileri**
- **Viremisi baskılanmamış oral alamayan hastalarda kabotegravir-rilpivirin önerisi**
- İzole anti-HBc IgG pozitifliğinde dolutegravir + lamivudin kullanımı
- Heterozigot CCR5 koreseptör mutasyonu olan donörden yapılan allojenik hematopoetik kök hücre nakli sonrası uzun süreli HIV remisyonu



TEŞEKKÜR EDERİM...